

UNIVERSITÉ PARIS-VII

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

22

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

HA HAU CAM

Né le 16 Août 1925 à Thudaumot (Sud Viêt-Nam)

Présentée et soutenue publiquement le

LES HÉMORRAGIES DIGESTIVES
AU COURS
DES HÉMOPHILIES ATTÉNUÉES

Président : Monsieur Charles DEBRAY (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°

1971

UNIVERSITÉ PARIS-VII

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

HA HAU CAM

Né le 16 Août 1925 à Thudaumot (Sud Viêt-Nam)

Présentée et soutenue publiquement le

**LES HÉMORRAGIES DIGESTIVES
AU COURS
DES HÉMOPHILIES ATTÉNUÉES**

Président : Monsieur Charles DEBRAY (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1971



A la mémoire

de mon père et de mon beau-père

Avec mon plus profond chagrin

A ma mère et ma belle-mère

Avec toute ma gratitude et
mon affection

A ma femme

Dont les grands sacrifices m'ont
permis de terminer mes études
médicales

A mes enfants

Avec toute mon affection

A mes parents proches ou éloignés

A mes amis

Qui m'ont aidé et encouragé à
poursuivre les études médicales

Qu'ils trouvent ici mes remercie-
ments profonds et sincères

A notre maître le Professeur Charles DEBRAY

Professeur titulaire de la Chaire
d'Hydrologie et de Climatologie médicale

Médecin de l'Hôpital Bichat

Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait le grand
honneur de nous accueillir
dans son service, de nous
proposer le sujet de cette
thèse et d'en accepter la
présidence

Qu'il trouve ici le témoignage
de notre profonde gratitude
et de notre respectueuse
admiration

A Monsieur le Docteur Jacques LEYMARIOS

Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris

Qui a bien voulu nous confier
cette thèse et dont l'aide
nous a été précieuse dans sa
réalisation

Qu'il trouve ici l'expression
de notre reconnaissance pour
sa bienveillante attention

A Monsieur le Docteur Claude MATUCHANSKY

Chef de clinique-Assistant des Hôpitaux de
Paris

Qui nous a maintes fois conseillé
et guidé dans l'élaboration de
ce travail

Qu'il soit assuré de notre
amitié et qu'il reçoive nos
remerciements les plus sincères

LES HÉMORRAGIES DIGESTIVES
AU COURS DES HÉMOPHILIES ATTENUÉES

- :-

INTRODUCTION

-:-

L'hémophilie classique est une maladie connue depuis fort longtemps et les publications concernant cette affection sont très nombreuses.

Mais ses formes atténuées n'ont été détectées que depuis une quinzaine d'années.

Ces hémorragies frustes ou latentes, dont l'expression clinique et biologique est différente de celle de l'hémophilie classique, sont intéressantes à connaître car leurs complications hémorragiques, lorsque la maladie n'a pas été reconnue, sont d'une gravité semblable à celles des grands hémophiles et peuvent être mortelles en l'absence de traitement adapté.

Parmi ces complications, nous attirons l'attention sur les hémorragies digestives qui nous semblent peu étudiées jusqu'ici et que nous tenons pour relativement fréquentes.

Nous rapportons un cas observé dans le service de notre maître, le Professeur Charles DEBRAY, à l'Hôpital Bichat.

Puis nous étudions les caractères cliniques, biologiques et génétiques de cette forme atténuée.

Nous exposons ensuite les manifestations digestives hémorragiques de l'hémophilie, et nous

insistons sur la fréquence de celles de l'hémophilie atténuée, pour laquelle nous faisons appel à un certain nombre d'articles publiés dans la littérature.

Enfin, nous envisageons les problèmes posés par ces hémorragies en apparence inexpliquées à savoir:

- l'enquête étiologique
- le mécanisme du saignement
- la conduite thérapeutique.

OBSERVATION PERSONNELLE

-:-

M. Pierre Bou..., né en 1923, directeur de commerce, présente à l'âge de 35 ans, à la suite d'une violente colère, un maelena sans syndrome douloureux. Aucun hémogramme n'a été effectué et le malade n'a pas été transfusé. Un transit gastro-duodénal et un lavement baryté furent alors considérés comme normaux. Le saignement s'arrêta spontanément en trois jours.

Dix ans plus tard, en Février 1968, à la suite aussi d'une violente colère, il a eu une impression de chaleur dans la région épigastrique, puis un maelena de grande abondance, durant plusieurs jours, responsable d'une anémie à 2.000.000 globules rouges, sans aucune douleur abdominale.

Transféré en clinique, il a eu un transit gastro-duodénal qui fit discuter une image d'addition de la partie haute de la petite courbure gastrique.

L'hémorragie s'est arrêtée après transfusions sanguines.

Dans la crainte d'une récurrence et devant l'image radiologique, on est intervenu: la laparotomie est négative; une gastrotomie est faite, et ne montre aucune lésion. Tout le reste de l'exploration digestive est normal et en particulier, il n'y a pas de Meckel.

Les suites opératoires sont simples.

C'est pour l'enquête étiologique de ces maelenas inexpliqués que le malade est hospitalisé en Juin 1968 dans le service du Professeur Charles DEBRAY.

L'examen clinique est alors strictement normal: il n'y a pas de signes de saignement digestif récent, pas d'hépto-splénomégalie, ni d'adénopathie, il n'y a pas non plus de signes hémorragiques extra-digestifs, cutanéomuqueux, musculaires ou articulaires, pas de signes cutanés de dystrophie du tissu élastique, seul est noté un petit angiome de la lèvre inférieure; la recherche d'angiomes rétinien et de stries angioïdes du fond d'oeil est négative. L'interrogatoire ne retrouve aucun signe de diathèse hémorragique ni personnelle, ni familiale.

Une exploration complète du tube digestif est de nouveau négative, y compris un transit gastro-duodénal, un lavement baryté, un transit du grêle, une rectoscopie, une gastroscopie, et une artériographie sélective coeliaque et mésentérique supérieure; seule est notée, sur cette dernière, une parenchymographie pancréatique particulièrement prononcée.

Enfin, une étude sommaire de la crase sanguine (temps de coagulation en tube ordinaire, temps de saignement, numération des plaquettes, complexe prothrombique, fibrinogène) est elle aussi tout à fait normale.

En Novembre 1968, le malade est réhospitalisé en urgence dans le service pour un troisième maelena. Celui-ci a débuté deux jours auparavant, sans symptôme douloureux.

A l'entrée, l'hémorragie est abondante, res-

pensable d'une anémie à 2.300.000 hématies, sa prolongation nécessitera la transfusion de cinq flacons de sang en 36 heures.

Sur le plan étiologique, l'examen clinique est toujours négatif, ne montrant pas en particulier, de syndrome hémorragique cutanéomuqueux.

La sonde gastrique permet pour la première fois de localiser le saignement à la partie haute du tube digestif. En effet, elle ramène un liquide gastrique rosé dans lequel l'examen microscopique retrouvera des hématies.

Effectivement, le transit gastro-duodéal fait en urgence, montre sur la base du bulbe l'image d'une petite ulcération vue de face, sans convergence des plis (figure 1: transit gastro-duodéal du 19.11.1968); le bulbe est déformé par une encoche permanente de son bord supérieur (figure 2).

Un radio-cinéma fait quelques jours plus tard confirme cette image. Le diagnostic retenu est donc celui d'ulcère duodéal cliniquement indolore, probablement méconnu par l'intervention de Février 1968 qui n'avait pas comporté de duodénotomie.

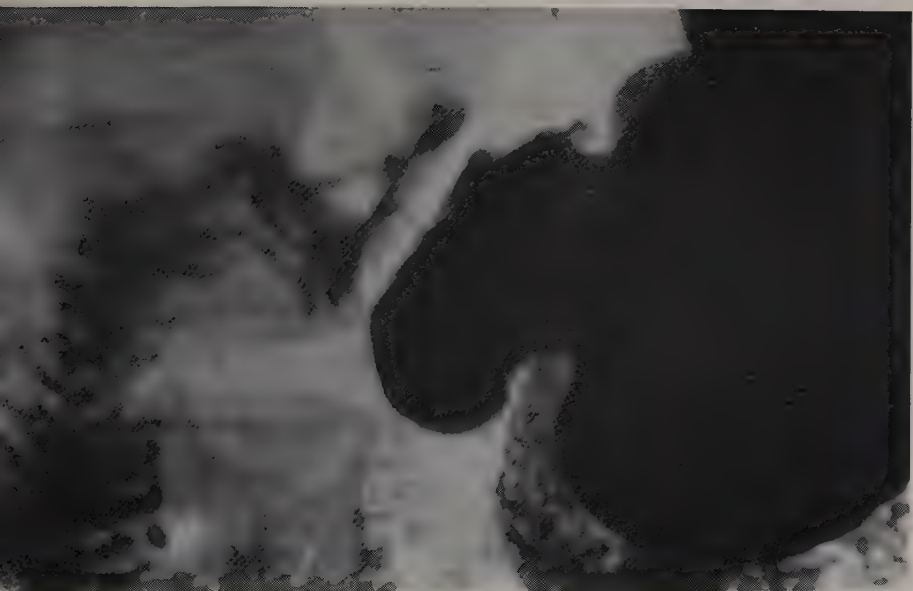
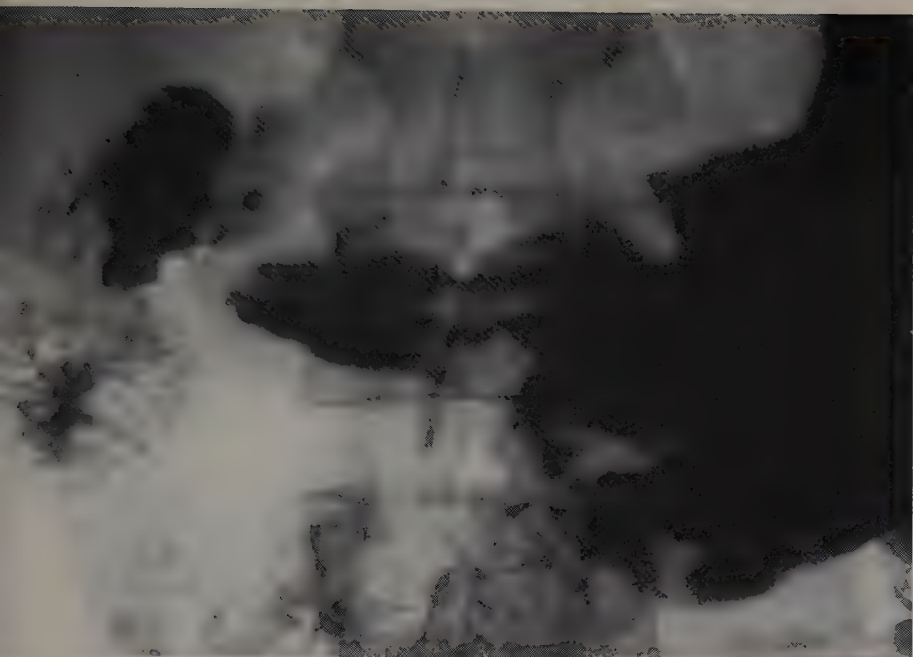
Le caractère exclusivement hémorragique de la lésion digestive fait entreprendre, à titre systématique, la recherche d'une cause favorisant les saignements: aucune prise médicamenteuse réputée gastro-toxique n'est retrouvée dans les antécédents immédiats. Par contre, une étude soigneuse de la crase sanguine s'avère, cette fois, riche d'enseignement. A un premier examen effectué en période hémorragique, le temps de saignement est normal (2 minutes), de même que le temps de coagulation du sang veineux en verre ordinaire (14 minutes); il en est de même de la ré-

Fig. 1 :

Image d'une petite ulcération

Fig. 2 :

Encoche du bord supérieur du bulbe



sistance capillaire, de la rétraction du caillot, du dosage du complexe prothrombique et de la numération des plaquettes. Par contre, l'attention est retenue par un discret allongement du temps de Howell (2 minutes, pour un témoin de 1 mn 30 sec) et surtout une nette diminution de la consommation de la prothrombine sérique en matériel siliconé (20 p.100, pour un chiffre normal supérieur à 70 p.100). Ces anomalies, confirmées quelques jours plus tard par un nouveau dosage, fait évoquer à la lumière d'une récente publication (VERGOZ et coll.) l'hypothèse d'une hémophilie à forme atténuée. Celle-ci est confirmée par le dosage des facteurs antihémophiliques par la méthode en un temps de J.P. Soulier: le facteur VII est normal, à 110 et 120 p.100 à deux dosages alors que le facteur IX est à 12 p.100, puis 10 p.100 (normalement supérieur à 60 p.100).

La recherche d'anticoagulants circulants est négative.

L'interrogatoire rétrospectif ne retrouve aucun des signes classiques de l'hémophilie, dans l'enfance ou l'adolescence. L'enquête familiale est négative. Le dosage des facteurs antihémophiliques chez un oncle et un neveu donne des résultats normaux.

Malgré l'évolution favorable de ce troisième maelena, la menace d'une récurrence hémorragique fait proposer à notre malade une nouvelle intervention chirurgicale, sous couvert de l'apport pré, per et post-opératoire de la fraction antihémophilique déficitaire. Le malade malheureusement refuse.

Après trois semaines de traitement anti-ulcéreux, un contrôle radiologique montre la disparition de la niche, mais la persistance des déformations bulbaires avec amputation de la partie supéro-interne du bulbe.

Le malade est alors autorisé à sortir, avec une carte d'hémophile du Centre Départemental de la Transfusion Sanguine. Il est bien averti des risques qu'il encourt et de la nécessité de ne jamais trop s'éloigner d'un Centre de Transfusion.

En Octobre 1969, survient un nouveau maele-na avec hématocrite à 27 % rapidement jugulé par l'administration de la fraction PPSB.

Malheureusement, un mois plus tard, nous apprenons la mort subite de notre malade à son domicile. Il n'y a pas eu d'hémorragie patente, mais il y avait un peu de mousse rosée sur les lèvres. La vérification anatomique n'a pas été effectuée.

Résumé

Il s'agit d'un homme jeune, qui présente des hémorragies digestives récidivantes sans syndrome douloureux, dont l'enquête étiologique est négative au début car tous les examens clinique, radiologique et biologique sont normaux. Par la suite, la mise en place d'une sonde gastrique en période hémorragique ramène du sang et le transit gastro-duodéal fait en urgence montre une petite ulcération du bulbe. La recherche d'une cause favorisante est orientée vers une hémophilie atténuée à la suite d'un discret allongement du temps de Howell et surtout d'une nette diminution de la consommation de la prothrombine sérique en matériel siliconé. La diathèse hémorragique étant confirmée, se pose alors le problème thérapeutique qui n'est pas moins délicat. Le malade refuse l'intervention chirurgicale proposée. L'injection de PPSB permet de juguler un nouvel épisode hémorragique.

Ultérieurement, ce patient fait une mort subite.

DEFINITION DE L'HEMOPHILIE ATTENUÉE

-:-

Pour bien dégager les caractères particuliers de l'hémophilie atténuée, nous essayons de le faire en comparaison avec la forme classique :

1) Sur le plan clinique, la différence de ces deux formes est résumée dans le tableau I.

La révélation de l'hémophilie classique survient le plus souvent dès la fin de la première année de la vie, par des hémorragies provoquées ou spontanées de diverses localisations. Puis la survenue d'hémarthroses à répétition, entraînant des arthrites hémophiliques, confirme aisément le diagnostic.

Par contre, la révélation de l'hémophilie atténuée peut être tardive et même très tardive à l'âge adulte. Les hémorragies ne sont en règle pas spontanées, mais provoquées. Les saignements muqueux, bucco-pharyngés et urinaires sont les plus fréquents. Le caractère retardé de ces hémorragies, de quelques heures ou de quelques jours par rapport au traumatisme initial, est évocateur d'une atteinte atténuée de l'hémostase. Les hémarthroses et les arthrites hémophiliques sont ici tout à fait exceptionnelles. La vie des hémophiles atténués est sans conteste beaucoup plus facile que celle des hémophiles classiques. Mais la gravité de l'hémophilie atté-

Tableau I : Comparaison clinique de l'hémophilie classique et de l'hémophilie atténuée

	Hémophilie Classique	Hémophilie Atténuée
HEREDITE	-Récessive liée au sexe (♂) -Cas sporadiques	-Récessive (?) liée au sexe -Cas sporadiques
REVELATION CLINIQUE	-Précoce (2 premières années de la vie)	-Tardive (adolescence ou âge adulte)
CARACTERES DU SYNDROME HEMORRAGIQUE	-Provoqué (ou spontané, par traumatisme) -Immédiat -Prolongé	-Provoqué -Parfois retardé -Prolongé
SIEGE DU SAIGNEMENT	-Peau et muqueuses -Muscles -Articulations ++ -Tractus urinaire	-Muqueuses -Peau -Muscles -Tube digestif

nuée tient à la méconnaissance du trouble, méconnaissance qui rend inexplicables nombre d'hémorragies, non rapportées à leur cause, et qui exclut tout traitement adapté. Ainsi ces malades peuvent encourir des risques redoutables car ils se comportent, lors d'une intervention, extraction dentaire par exemple, comme des hémophiles vrais.

D'autre part, les hémorragies digestives posent chez ces patients des problèmes particulièrement complexes que nous allons étudier plus loin.

2) Sur le plan biologique, l'étude comparative de l'hémostase dans l'hémophilie classique et l'hémophilie atténuée est résumée dans le Tableau II.

Chez l'hémophilie atténuée, le temps de coagulation en tube ordinaire est normal, au contraire de ce que l'on observe dans l'hémophilie majeure. Il s'agit du temps de coagulation, selon la méthode de Lee et White, sur sang veineux, recueilli dans des tubes à hémolyse, placés au bain-marie à 37°. Cette absence d'allongement dans l'hémophilie atténuée tient au peu de sensibilité de la méthode en verre non siliconé. On admet généralement que le temps de coagulation n'est franchement allongé que dans les cas d'hémophilie où il existe moins de 5 % de l'un ou l'autre des facteurs antihémophiliques. Ces faits correspondent à l'hémophilie majeure. L'hémophilie atténuée a des taux compris entre 5 et 30 %. Ces limites sont données à titre indicatif, les taux variant selon les différents auteurs.

Si dans les hémophilies atténuées, les temps de coagulation pratiqués en verre ordinaire se sont révélés dans les limites de la normale ou allongés de façon non significative, par contre, le temps de coagulation du sang vei-

Tableau II: Comparaison biologique de l'hémophilie classique et de l'hémophilie atténuée.

	HEMOPHILIE CLASSIQUE	HEMOPHILIE ATTENUÉE
TEMPS VASCULAIRE	Normal	Normal
TEMPS PLAQUETTAIRE	Normal	Normal
TEMPS PLASMATIQUE		
A. COAGULABILITE GLOBALE		
Temps de coagulation en tube ordinaire (Lee et White) N : 8 à 15 mn	Allongé	Normal
Temps de Howell N : 1,5 à 2,5 mn	Allongé	Allongé
Temps de coagulation en matériel siliconé N : 25 à 45 mn	Allongé	Allongé
B. THROMBOPLASTINO-FORMATION EXOGENE (Proconvertine Proaccélélerine Facteur Stuart)	Normale	Normale
C. THROMBOPLASTINO-FORMATION ENDOGENE		
Consommation de la Prothrombine : N > 70 %	Diminuée	Diminuée
Test de génération de la thromplastine (Biggs et Douglas)	Pertubé (diagnostic de variété)	Perturbations discrètes
Dosage des facteurs VIII et IX N > 60 %	0 à 5 %	5 à 30 %

neux recueilli en verre siliconé est allongé. Ce temps normal en verre siliconé est compris entre 25 et 45 minutes. Pour certains hémophiles atténués, on peut voir des temps en verre siliconé supérieurs à 95 minutes. Si cette méthode est simple, elle n'est pas spécifique de l'hémophilie et surtout elle demande beaucoup trop de temps.

En fait, les signes d'alarme sont essentiellement l'allongement, même modéré, du temps de Howell, et l'insuffisance de la quantité de prothrombine disparaissant pendant la coagulation en verre siliconé. Ces modifications sont plus significatives encore si elles sont constatées en période hémorragique et sous transfusion. Le test de génération de la thromboplastine de Biggs et Douglas qui rend de si grands services pour le diagnostic d'hémophilie majeure, est, le plus souvent, trop peu modifié pour être interprétable dans l'hémophilie atténuée. Enfin, le dosage des facteurs antihémophiliques par les méthodes en un temps et deux temps est indispensable pour assurer le diagnostic d'hémophilie atténuée.

3) Sur le plan génétique, le problème n'est pas complètement résolu.

L'hémophilie classique est transmise selon le mode récessif lié au sexe, le gène responsable étant porté par le chromosome X. Ainsi les sujets atteints sont toujours du sexe masculin. Ils naissent d'un mariage entre deux parents cliniquement normaux, la mère étant conductrice, souvent fille, soeur, nièce ou cousine germaine d'un hémophile. Toutefois, une notion importante apparaît dans des enquêtes de grande série, c'est la surprenante fréquence des formes d'hémophilie pour lesquelles aucun antécédent hémorragique n'est trouvé malgré une étude minutieuse des ascen-

dants maternels. Dans l'enquête menée par Alagille, la fréquence de ces formes dites "sporadiques" était de 41,4 %.

L'interrogatoire à la recherche d'un contexte familial est beaucoup plus difficile et d'une valeur moindre dans les formes atténuées que dans les formes majeures. Dans ces dernières, il est assez courant d'observer que certains éléments familiaux se disent volontiers hémophiles, sous prétexte qu'ils ont saigné abondamment du nez ou présenté une hémorragie un peu longue après une coupure. Mais le clinicien peut facilement faire la différence entre ces sujets et ceux qui présentent des grands accidents spontanés et des arthrites.

La distinction est au contraire presque impossible dans les formes atténuées, car les sujets ne présentent justement pas ces accidents typiques. Il n'est pas facile d'apprécier si une hémorragie provient entièrement d'un traumatisme ou si elle est favorisée par une atteinte fruste de l'hémostase.

Enfin, l'interrogatoire est souvent déroutant dans l'hémophilie atténuée, soit totalement négatif, soit conduisant à penser à une atteinte non plus récessive, mais dominante.

En effet, le taux de facteur VIII est plus volontiers abaissé chez les conductrices d'hémophilie atténuée A que chez celles qui transmettent une hémophilie de sévérité classique. D'autre part, lorsqu'une conductrice a un taux de facteur VIII ou de facteur IX inférieur à 30 %, elle est sujette à des hémorragies comparables à celles qu'on observe dans l'hémophilie mineure et, en particulier, à l'occasion d'interventions chirurgicales ou de traumatismes.

Tout ceci montre l'importance et la nécessité d'une enquête biologique complète de tous les membres d'une famille où un cas d'hémophilie a été reconnu, afin d'établir avec certitude les caractères de la transmission.

-:-

Au total, le diagnostic de l'hémophilie atténuée est difficile, car l'expression clinique et biologique est très différente de celle de l'hémophilie classique. Mais il est nécessaire d'évoquer le diagnostic devant tout sujet qui saigne pendant plusieurs heures, a fortiori plusieurs jours, après un traumatisme des muqueuses, et ce diagnostic ne doit pas être rejeté sur la constatation d'un temps de coagulation normal, suivant la technique couramment pratiquée.

-:-

MANIFESTATIONS DIGESTIVES HÉMORRAGIQUES DE L'HÉMOPHILIE

-:-

Le clinicien peut être confronté avec les hémorragies digestives de l'hémophilie dans deux ordres de circonstances:

- la première concerne la recherche d'une lésion locale au cours d'une hémorragie du tube digestif survenant chez un grand hémophile connu de longue date,
- la seconde, plus insidieuse, se rapporte aux hémorragies digestives révélatrices, chez l'adolescent ou l'adulte, de formes atténuées de la maladie.

1° / Les hémorragies digestives au cours de l'hémophilie classique.

Au cours de l'hémophilie classique, les hémorragies viscérales sont peu fréquentes et intéressent habituellement le tractus urinaire. Les hémorragies du tube digestif, quant à elles, sont un fait connu mais rare, et ne sont en pratique jamais révélatrices de la diathèse hémorragique. Elles ne sont donc pas, a priori, à mettre sur le compte de celle-ci et justifient dans tous les cas une enquête étiologique minutieuse. Deux aspects cliniques bien différents peuvent être distingués:

- a - Les hématomes intra-muraux du tube digestif au cours de l'hémophilie classique.

Caractérisés par le développement d'une infiltration hématique en un ou plusieurs points de la sous-muqueuse du grêle ou parfois du côlon, ces hématomes intra-muraux hémophiliques sont anatomiquement identiques à ceux décrits au cours du traitement anticoagulant (CHICHE P. et LEYMARIOS J.).

Cliniquement, ils sont responsables de syndromes abdominaux aigus pseudo-chirurgicaux, bien connus chez les hémophiles. Il s'agit le plus souvent de signes d'occlusion intestinale d'installation progressive, parfois d'un tableau pseudo-appendiculaire, ou de signes simulant une invagination intestinale ou encore d'un aspect dramatique de péritonite ou d'infarctus mésentérique (BECOUR L.) L'extériorisation du sang est inconstante et retardée, mais la constatation de sang au toucher rectal ou l'existence d'un état de choc anémique sont des signes cliniques précieux. L'apport diagnostique de l'examen radiologique (radiographies sans préparation, transit baryté du grêle) a été signalé. L'évolution spontanée est presque toujours régressive, rendant dans la plupart des cas, inutile tout acte chirurgical.

Anatomiquement, l'hématome respecte la muqueuse, la séreuse, et les gros vaisseaux de l'intestin. La clinique, les signes radiologiques et surtout la connaissance de la maladie hémorragique permettent en principe le diagnostic exact. Dans quelques cas, la crainte d'une perforation ou d'un infarctissement du grêle amène à prendre une décision opératoire sous couvert de l'apport substitutif de la fraction antihémophilique manquante.

b - Les hémorragies digestives extériorisées indépendantes des hématomes intra-muraux au cours de l'hémophilie classique.

Les hémorragies digestives extériorisées, hématomes intra-muraux doivent toujours provoquer une exploration soigneuse du tube digestif, exploration radiologique et endoscopique, en excluant l'artériographie sélective, en raison de la tendance hémorragique.

- Tantôt l'enquête étiologique est négative, le saignement est mis alors sur le compte de la diathèse hémorragique. Une surveillance radiologique est ici capitale, car la méconnaissance toujours possible d'une petite lésion laisse planer le risque d'une récurrence hémorragique plus grave.

- Tantôt l'enquête est positive, découvrant une lésion digestive et particulièrement un ulcère gastrique ou duodénal. Si la fréquence de la maladie ulcéreuse spontanée ne semble pas significativement plus grande chez l'hémophile, il faut insister néanmoins sur les points particuliers suivants:

α / d'une part le caractère volontiers purement hémorragique des ulcères gastro-duodénaux des hémophiles. La douleur manque souvent, comme dans bon nombre de maladies ulcéreuses révélées par un saignement sous anticoagulants. L'analogie est d'autant plus à faire que les antivitamines K abaissant, entre autre, le facteur IX, créent une véritable hémophilie B d'origine médicamenteuse.

β / D'autre part, il faut insister sur la gravité, chez ces patients, des ulcères aigus ou des gastro-duodénites hémorragiques après prise de salicylés. Souvent consommée à forte dose dans un but antalgique au cours des arthropathies hémophiliques, l'aspirine peut être responsable de saignements dramatiques. Il est possible qu'à son action locale sur l'estomac s'ajoute une action générale sur

l'hémostase, notamment un allongement du temps de saignement. La prise d'aspirine a d'ailleurs été proposée comme test diagnostique des formes latentes d'angio-hémophilie A qui associe un allongement du temps de saignement à un déficit du facteur VIII.

2° / Les hémorragies digestives de l'hémophilie atténuée. Revue de la littérature.

Les hémorragies digestives survenant chez les hémophiles atténués n'ont été signalées que dans des publications récentes. Leur fréquence n'est pas négligeable comme le montre la revue de la littérature. Le plus souvent, le saignement digestif est le mode de révélation de la diathèse hémorragique jusque là méconnue.

En 1967, WALL et coll. signalent, au cours de l'étude d'une famille de 748 membres faisant partie de la secte des Amish dans l'Ohio (U.S.A.), 6 cas d'hémorragies digestives inexpliquées parmi 48 sujets mâles atteints d'hémophilie B dont l'expression clinique correspond exactement à celle de l'hémophilie atténuée.

En 1968, VERGOZ et coll. dénombrent onze cas d'hémorragies digestives sur un total de 82 hémophiles atténués VIII ou IX étudiés dans un même Centre Départemental de Transfusion Sanguine.

Voici le résumé de 8 observations publiées par Vergoz et coll.:

Observation 1 - (Thèse de Vergoz, 1958).

M. Marcel A..., né en 1924, présente à l'âge de 32 ans des hématémèses très abondantes certainement favorisées par le trouble de la coagulation. Il existe en outre des signes

cliniques et radiologiques d'ulcère gastrique typique.

L'étude biologique montre un déficit en facteur VIII.

Dans les antécédents, on retrouvait: épistaxis, ecchymoses faciles, extractions dentaires suivies d'hémorragies retardées, hémorragies secondaires à la suite d'une intervention pour varicocèle, hématome volumineux dû à un choc important.

Il existe une histoire familiale car son cousin présente des hémorragies dramatiques après une adénoïtectomy et une amygdalectomie.

Observation 2 -

M. Jean BES..., âgé de 25 ans, présente en 1965, sans aucun trouble préalable, une hématomèse qui se renouvelle à plusieurs reprises dans les jours suivants. L'exploration radiologique de l'estomac fait évoquer un ulcère du bulbe et en raison de la persistance de l'hémorragie, une gastrectomie partielle est pratiquée. On ne constate pas d'ulcère, mais un piqueté hémorragique sur la muqueuse antrale. Au cours de l'intervention, une tendance anormale au saignement est constatée et le jour même, la continuation de l'hémorragie gastrique nécessite une réintervention.

Dans ces conditions, on arrive à mettre en évidence un déficit en facteur VIII. Sous l'influence d'un apport transfusionnel convenable en ce facteur déficient, l'évolution est rapidement favorable.

Dans le passé du malade, on retrouvait des épistaxis spontanées abondantes et une hémorragie retardée après avulsion dentaire. Il

n'existait aucun trouble articulaire.

L'enquête familiale était négative.

Observation 3 -

Chez M. Jacques BEL., l'hémophilie atténuée de type IX a été reconnue en 1950, à l'âge de 34 ans, à l'occasion d'un maelena. Depuis cette date, les maelenas se sont reproduits à plusieurs reprises.

En 1961, un examen radiologique révèle un aspect trifolé du bulbe duodénal et une exploration chirurgicale consistant en une gastrotomie longitudinale est pratiquée: aucune lésion n'est constatée. Les suites opératoires, sous traitement transfusionnel adapté, sont excellentes.

Dans les antécédents, on relevait des hémorragies prolongées après avulsions dentaires et après amygdalectomie. Il n'existait aucune lésion articulaire.

L'enquête familiale était négative.

Observation 4 -

M. Georges BOC., est atteint d'hémophilie atténuée de type IX, reconnue en 1964, à l'âge de 37 ans, à l'occasion d'un hématome fessier provoqué par une injection intra-musculaire.

Dans les antécédents, on retrouvait: hémorragies prolongées après avulsions dentaires et blessures superficielles, une intervention pour hernie inguinale ayant entraîné de volumineux hématomes. Aucune modification articulaire n'était signalée.

A l'âge de 34 ans, le malade a présenté

une hématémèse abondante qui a conduit à pratiquer une gastrectomie partielle. Une réintervention fut nécessitée par la persistance de l'hémorragie gastrique, qui ne céda qu'à la suite de multiples transfusions.

En 1967, à 40 ans, sans aucune cause notable, le malade présente un maelena. Le diagnostic d'hémophilie étant connu, l'utilisation du PPSB met facilement un terme à l'hémorragie. Une exploration radiologique du tube digestif ne montre aucune anomalie.

A noter que l'enquête familiale était négative.

Observation 5 -

M. René SCH., a présenté à l'âge de 15 ans une première hémorragie digestive grave ayant nécessité l'injection de 30 flacons de sang. C'est dans ces conditions que le diagnostic d'hémophilie atténuée de type VIII est établi (Dr J. CAEN).

Une déformation du bulbe est constatée sur les clichés et le malade est soumis à un traitement anti-ulcéreux pendant un an.

Dans le passé, on constatait l'existence d'hématomes et de saignements prolongés après des traumatismes minimes. Il n'existait aucune manifestation articulaire.

En 1967, à 21 ans, le malade présente un maelena et 3 mois après, une hématémèse abondante qui nécessite la transfusion de 14 flacons de sang. L'utilisation de cryoprotéine VIII met un terme à l'hémorragie digestive. Une étude radiologique du tube digestif ne montre aucune anomalie.

L'enquête familiale signale qu'un cousin

maternel du malade est atteint de la même tendance hémorragique.

Observation 6 -

M. Charles DOU..., a été reconnu atteint d'hémophilie atténuée de type VIII par le Dr Alagille, à l'âge de 32 ans, à la suite d'hémorragies digestives.

Depuis l'âge de 25 ans, des hémorragies digestives se sont reproduites chaque année et même plusieurs fois par an.

De multiples explorations radiologiques du tube digestif sont toutes négatives.

Observation 7 -

M. Jean LAI..., présente à l'âge de 30 ans, en 1965, un maelena qui entraîne une anémie grave. Une laparotomie exploratrice est pratiquée; elle provoque une hémorragie très abondante et plus de 30 flacons de sang sont injectés. Dans la même année, une reprise du maelena nécessite la transfusion de 10 flacons de sang.

En 1966, un nouveau maelena fait hospitaliser le malade dans le service du Pr. Caroli. Des explorations très complètes ne permettent pas de retrouver de lésions pariétales. Une reprise du maelena dans le mois suivant cesse immédiatement après injection de facteur anti-hémophilique VIII.

Dans le passé, on retrouvait des accidents hémorragiques mineurs.

L'enquête familiale se révélait très démonstrative, comme en fait foi l'observation suivante.

Observation 8

M. Louis PIN.. âgé de 58 ans, médecin, est le cousin maternel de M. LAI.., Alerté par le diagnostic d'hémophilie atténuée porté chez son cousin, il vient consulter pour des hémorragies digestives jusqu'alors inexpliquées.

Dans son passé, on retrouve des accidents hémorragiques très significatifs: hémorragie d'une durée de six semaines après une amygdaléctomie à l'âge de 24 ans, intervention pour rupture de ménisque à 53 ans ayant entraîné une hémarthrose et un important hématome poplité. A 54 ans, après absorption d'aspirine pendant plusieurs jours, survient une hématémèse abondante. Une laparotomie avec gastrotomie ne montre pas de lésions gastriques. Huit jours après l'intervention, une hématémèse abondante survient, nécessitant de multiples transfusions sanguines. L'enquête biologique pratiquée à ce moment n'aurait pas décelé d'anomalies de l'hémostase.

Depuis lors, ce médecin vit dans l'angoisse d'une récidive hémorragique, d'autant qu'il a connaissance dans sa famille, de deux décès à la suite d'hémorragies digestives sans étiologie connue.

L'enquête familiale montre que, dans cette famille, 7 sujets mâles sur 3 générations ont une tendance hémorragique. Cinq d'entre eux ont eu des hémorragies digestives et deux en sont morts. Le diagnostic d'hémophilie atténuée a été porté à 3 sujets: MM. LAI ... et PIN.. et un 3ème identifié au Centre National de Transfusion Sanguine.

COMMENTAIRES DE CES HUIT OBSERVATIONS

Nous résumons ces observations dans le tableau III:

Tableau III: 8 cas d'hémorragies digestives au cours d'hémophilies atténuées publiés par Vergoz et coll.

Noms	Hémophilie révélée par hémorragie digestive	Lésion di- gestive évoquée à la radio ou à l'en- doscopie	Lésion dé- celée à l'inter- vention	Antécédents hémorra- giques	Enquête familiale	Type d'hémo- philie atténuée
1- Marcel A..	+	+		+	+	VIII
2- Jean Bes..	+	+	piqueté hé- morragique	+	-	VIII
3- Jacques Bel	+	+	-	+	-	IX
4- Georges Bo	révélée par hémato- me fessier	-	-	+	-	IX
5- René Sch..	+	+ à 15 ans - à 22 ans		+	+	VIII
6- Charles Dou	+	-		+		VIII
7- Jean Lai..	+	-	-	+	+	VIII
8- Louis Pin..	+	-	-	+	+	VIII

Ainsi, dans sept des huit observations de Vergoz et coll., l'hémophilie atténuée a été reconnue à propos d'une hémorragie digestive alors que des manifestations hémorragiques antérieures auraient dû faire évoquer un trouble de l'hémostase. Cependant, la gravité de ces dernières manifestations, c'est-à-dire les hémorragies retardées après traumatisme muqueux, n'avait pas été jugée suffisante pour faire pratiquer une étude complète de l'hémostase par un laboratoire spécialisé.

L'exploration radiologique évoque dans 4 cas un ulcère gastro-duodénal.

Cependant, parmi les huit malades, cinq ont subi une intervention, et aucun ulcère n'a été décelé, sauf un aspect piqueté hémorragique de la muqueuse antrale chez M. Jean Bes... (obs.2).

L'enquête familiale est positive dans 4 cas; cela n'est pas surprenant, car en général, il existe une proportion notable de formes "sporadiques" d'hémophilie.

2° / L'étude biologique de ces différents malades est résumée dans le tableau IV. Seuls les éléments essentiels au diagnostic ont été rappelés.

La mesure du temps de Howell est faite selon la technique originale.

Les facteurs antihémophiliques sont dosés selon la méthode en un temps de J.P. Soulier.

La quantité de prothrombine consommée pendant la coagulation est calculée en soustrayant du taux de prothrombine plasmatique le taux de prothrombine dosé dans le sérum après la coagulation. Ces deux dosages sont faits par la méthode en un temps d'Owren. Mais il

Tableau IV - Eléments biologiques des observations publiées par Vergoz et coll.

	Temps de Howell	Prothrombine consommée	Facteurs VIII ou IX
Obs. 1	2 mn 45 sec		
Obs. 2	2 mn 15 sec	0 à 8% (3 déterminations)	9 à 16 % (3 déterminations)
Obs. 3		toujours sous PPSB	
Obs. 4	2 mn 30 sec	0 %	10 %
Obs. 5	2 mn 15 sec	15 %	23 %
Obs. 6	2 mn 45 sec	30 %	10 %
Obs. 7	2 mn 15 sec à 2 mn 30 s.	0 %	25 à 35 % (3 déterminations)
Obs. 8	2 mn 15 sec	42 %	28 %
Normale	1 mn 30 sec	> 70 %	> 60 %

faut souligner que le dosage de la prothrombine sérique est fait dans le sérum obtenu après coagulation du sang veineux en verre siliconé. A cette condition seulement, le test acquiert une très grande sensibilité car le dosage de la prothrombine restant dans le sérum après coagulation du sang veineux en verre ordinaire ne permet pas, en règle générale, de déceler le trouble existant chez les hémophiles atténués.

Comme le temps de coagulation standard est toujours **normal** dans ces formes atténuées de l'hémophilie, l'allongement, même discret du temps de Howell et le trouble de la consommation de la prothrombine, sont des signes d'alarme, toujours très utiles.

Le dosage des facteurs antihémophiliques, est essentiel pour préciser la variété de l'hémophilie et devient indispensable pour vérifier l'efficacité du traitement transfusionnel substitutif.

Il faut mentionner que ces examens sont souvent faits dans de mauvaises conditions c'est-à-dire en plein drame hémorragique et au cours d'apports transfusionnels.

3° / Sur le plan thérapeutique, chez les huit malades de Vergoz et coll., cinq interventions exploratrices ont été pratiquées, sans traitement approprié le plus souvent; deux d'entre elles ont consisté en une gastrectomie partielle. Les suites opératoires ont été hémorragiques dans quatre cas, conduisant deux fois à une réintervention. Une seule fois, l'intervention a été pratiquée en pleine connaissance de l'hémophilie, et les suites opératoires, sous traitement substitutif, ont été excellentes.

A plusieurs reprises, l'action thérapeuti-

que du traitement transfusionnel substitutif adapté à la connaissance de l'hémophilie, a été nette au point de réduire au minimum la compensation volémique, qui avait dû être massive auparavant chez ces mêmes malades.

-:-

En 1970, TOSKES et coll. ont publié 11 cas d'hémorragies digestives initialement inexplicables chez lesquels on détecta un déficit des facteurs de l'hémostase.

Ces observations présentent une certaine analogie avec les cas précédents. Cependant ici, TOSKES et coll. trouvent un déficit mixte de plusieurs facteurs chez chacun de leurs malades parmi lesquels 3 cas concernent des femmes.

Nous résumons séparément par 2 tableaux les huit cas survenus chez des hommes et les trois cas chez des femmes.

Commentaires sur les 8 observations masculines de TOSKES et coll.

Dans les 8 cas, la diathèse hémorragique est révélée par les hémorragies digestives (soit hématémèse, soit maelena, ou simplement présence de sang dans les selles).

Sept cas sur huit présentent des antécédents hémorragiques.

Chez un malade (obs. I) on évoque l'image d'un ulcère duodénal à l'exploration radiologique, tandis que chez six autres, les explorations radiologique et endoscopique sont négatives.

Trois malades ont été opérés, et on n'a trouvé aucune lésion digestive à l'intervention.

TABLEAU V

8 cas d'hémorragies digestives chez des hommes publiés par TOSKES et coll.

Malades	Diathèse hémorragique révélée par les hémorragies digestives	Lésion digestive évoquée à la radioscopie	Lésion digestive décelée à l'inter-tion	Antécédents hémorragiques	Enquête familiale	Facteurs déficitaires	Augmentation de l'activité fibrinolytique
Obs. 1 E.P., 54 ans	+	+ ulcère duodénal + gastrite	- -	+	+	VIII 23 à 47% IX 17%	
Obs. 2 R.B. 60 ans	+	-		+	-	VIII 67% IX 7%	
Obs. 3 L.R. 17 ans	+	-	-	+	-	VIII 25% IX 38%	
Obs. 4						VIII 47%	

L'enquête familiale est positive dans un seul cas.

Le temps de coagulation est normal dans tous les cas. Le temps de saignement est de 30 mn pour l'observation I, et 10 mn pour l'observation 7; il est normal pour toutes les autres.

Le malade n°2 peut être considéré comme un hémophile atténué de type IX. Son facteur IX est à 7 %, tandis que son facteur VIII à 67% n'est pas considéré comme responsable de l'hémorragie.

Les malades n°1 et 7 qui présentent un allongement du temps de saignement associé à un déficit des facteurs antihémophiliques sont analogues aux angio-hémophiles.

Les autres cas peuvent être considérés comme des formes mixtes atténuées.

Commentaires sur les 3 observations féminines de TOSKES et coll.

Dans ces 3 cas, la diathèse hémorragique est révélée par les hémorragies digestives et tous présentent des antécédents hémorragiques.

Les explorations radiologique et endoscopique sont négatives. Dans 2 cas où l'on est intervenu, aucune lésion digestive n'a été constatée.

L'enquête familiale est positive dans un cas.

Les temps de coagulation et de saignement sont tous normaux.

Ces hémorragies sont dues sans conteste au

3 cas d'hémorragies digestives chez des femmes publiés par TOSKES et coll.
Tableau VI

Malades	Diathèse hémorragique révélée par les hémorra- gies diges- tives	Lésion di- gestive évoquée à la ra- dio ou à l'endos- copie	Lésion di- gestive décelée à l'in- vention	Antécédents hémorragi- ques	Enquête familia- le	Facteurs déficitai- res
Obs. 1 M.B. 52 ans	+	-	-	+	-	VIII: 34 à 45% IX: 14 à 35% X: 11 à 56% XI: 19 à 37%
Obs. 2 R.G. 66 ans	+	-	-	+		VIII: 19% IX: 16%
Obs. 3 A.B. 70 ans	+	-		+	+	VIII: 38% IX: 3% plaquettes: 80.000

déficit de plusieurs facteurs de l'hémostase. Mais on ne peut affirmer que ce sont des hémophilies féminines vraies tant que le problème génétique n'est pas complètement élucidé.

PROBLEMES POSES PAR LES HEMORRAGIES DIGESTI- VES AU COURS DES HEMOPHILIES ATTENUFES

-:-

Devant une hémorragie digestive survenant chez un patient atteint d'hémophilie atténuée, il faut résoudre trois sortes de problèmes: étiologie de l'hémorragie, mécanisme de l'hémorragie, enfin attitude thérapeutique.

1°/ Etiologie de ces hémorragies digestives.

Le plus souvent, l'hémophilie atténuée est méconnue. On a intérêt à connaître les éléments suivants qui permettent d'évoquer, en présence d'hématémèses ou de m enas inexplicables de l'adolescent ou de l'adulte, le diagnostic de cette affection:

a- Les résultats des explorations radiologique et endoscopique du tube digestif peuvent être évocateurs mais aussi trompeurs.

- négative, l'enquête étiologique d'un saignement digestif amène à évoquer de principe un trouble de l'hémostase et conduit habituellement à une étude soigneuse de celle-ci. On en conçoit l'importance avant d'entreprendre des investigations digestives plus poussées: artériographie ou laparotomie exploratrice.

- positive, cette enquête risque au contraire d'égarer, de faire négliger une étude complète de la coagulation. Le danger est ici d'autant plus grand que la méconnaissance de

la maladie hémorragique expose à de redoutables complications, notamment opératoires. Il est nécessaire de rechercher, derrière toute lésion digestive à forme purement hémorragique un facteur favorisant le saignement, qu'il s'agisse d'un syndrome hémorragique provoqué (anticoagulants) ou spontané, l'hémophilie.

b- Les caractères cliniques du saignement peuvent d'emblée faire évoquer une maladie hémorragique par son abondance, sa persistance, son aggravation sous transfusion, son caractère récidivant et cliniquement isolé. En fait, ce sont là des signes non spécifiques que peut donner par exemple une lésion angiotérébrante. Bien plus, ils sont inconstants, comme l'indique la variabilité, chez les hémophilies atténuées, de la réponse hémorragique à un même traumatisme vasculaire. Ainsi chez notre malade, la laparotomie de Février 1968 et l'artériographie sélective n'ont été suivies d'aucune hémorragie profuse.

c- Les contextes personnel et familial de la maladie hémorragique sont très évocateurs lorsqu'ils sont retrouvés: notion d'hémorragies muqueuses sévères après extraction dentaire ou amydalectomie, d'hématome fessier après simple injection intra-musculaire, d'hématomyélie après un léger traumatisme vertébral chez le sujet lui-même ou chez un parent (oncle, cousin, neveu).

Mais l'absence d'antécédent personnel hémorragique, comme celle de notion familiale, ne permet jamais d'éliminer une présomption d'hémophilie atténuée, car il existe de fréquentes formes "sporadiques".

d- Enfin, certaines signes biologiques d'alarme ont une grande valeur diagnostique.

Soulignons l'intérêt qu'il faut accorder à un allongement du temps de Howell, surtout à une diminution de la consommation de la prothrombine mesurée en matériel siliconé. Ces anomalies même discrètes, sont d'autant plus significatives qu'elles sont constatées en période hémorragique et sous transfusion. Vérifiées à un deuxième examen, elles doivent conduire au dosage des facteurs anti-hémophiliques VIII et IX par les méthodes en un et deux temps.

-:-

2° / Mécanisme des hémorragies digestives au cours de l'hémophilie atténuée.

Le mécanisme de ces hémorragies n'a pas encore été élucidé.

Par analogie avec les hémorragies digestives au cours des traitements anticoagulants, nous pouvons évoquer deux mécanismes principaux:

a-Hémorragies par hypo-coagulabilité associée à une lésion digestive.

La faible hypo-coagulabilité de l'hémophilie atténuée n'explique pas à elle seule les hémorragies abondantes; tel est le cas de notre malade. Comme le soulignent les auteurs, le caractère habituellement provoqué des accidents hémorragiques et la discrétion biologique de l'hémophilie atténuée ne devraient pas faire saigner une muqueuse digestive saine. D'autre part, le caractère isolé de ces hémorragies digestives (pas d'hémorragie diffuse) et le taux de prothrombine plasmatique normal sont en faveur d'une lésion locale. De façon analogue, au cours des hémorragies digestives apparues sous traitement anticoagulant par les anti-vitamines K, plus le taux de prothrombine

est élevé, plus l'existence d'une lésion viscérale doit être suspectée, et les cas mortels sont presque toujours dûs à des ulcères gastro-duodénaux (Ch. DEBRAY, J. LEYMARIOS et H. BRUNOT).

Ainsi, au cours des hémorragies digestives inexpliquées, il faut rechercher une diathèse hémorragique; au cours des hémophilies atténuées connues, la survenue d'une hémorragie digestive doit faire rechercher une lésion locale.

Néanmoins, une restriction s'impose alors. La négativité de l'exploration radiologique, endoscopique, voire opératoire, n'est pas synonyme d'intégrité du tube digestif.

En effet:

- le propre d'un trouble provoqué ou spontané de l'hémostase est de pouvoir faire saigner une lésion de très faible taille, qui peut être "infra-radiologique".

- le siège de cette lésion, duodéal distal par exemple, peut échapper à une exploration opératoire incomplète (gastrotomie sans duodénotomie). Notre observation en est un exemple.

- enfin, il est possible que quelques cas d'hémorragies digestives observées au cours de l'hémophilie atténuée soient dus à des lésions aiguës rapidement régressives (gastro-duodénite hémorragique par exemple) méconnues par une enquête étiologique retardée. La gastroscopie d'urgence trouverait, ici, une indication de choix.

b- Hémorragies par hypo-coagulabilité pure.

Dans beaucoup de cas publiés, les explorations radiologique et endoscopique, voire opératoire,

ratoire du tube digestif, ne retrouvent pas de cause locale au saignement. C'est ainsi que l'on est amené à soulever avec une certaine réserve l'hypothèse d'hémorragies par hypo-coagulabilité pure. Ces hémorragies digestives "non lésionnelles" sont d'ailleurs à rapprocher des 47 % d'hémorragies sans lésion décelable colligées par Ch. DEBRAY et coll. parmi 216 cas de saignement digestif sous anticoagulants.

- :-

3° / Conduite thérapeutique dans les hémorragies digestives au cours de l'hémophilie atténuée.

Les éléments essentiels du traitement sont les suivants :

a- Un traitement symptomatique d'urgence : correction de la spoliation sanguine, par transfusion de sang frais, contenant les facteurs VIII et IX, voire de plasma à activité anti-hémophilique conservée, lorsque la variété de l'hémophilie n'est pas immédiatement connue.

b- Un traitement substitutif surtout, destiné à rétablir une hémostase normale par l'apport de la fraction globulinique absente ou déficitaire :

- fraction I A de Cohn ou cryoprotéine VIII pour l'hémophilie A,
- fraction PPSP pour l'hémophilie B.

Le but à atteindre est un taux de fraction anti-hémophilique supérieur à 30 % pour assurer l'hémostase.

Il faut rappeler la brièveté de la durée

de demi-vie des facteurs anti-hémophiliques dans l'organisme, 8 à 10 heures pour le facteur VIII, 15 heures environ pour le facteur IX.

En pratique, les fractions sont à administrer en moins d'une heure. Le renouvellement de l'apport transfusionnel dépend de chaque cas, mais avant tout de la cicatrisation de la lésion responsable. L'augmentation de l'apport initial semble permettre d'espacer secondairement les injections.

c- Une surveillance stricte de ces malades s'impose. Il faut remettre à ces patients une carte d'hémophile, délivrée par un Centre de Transfusion Sanguine. Il faut renouveler les explorations à la recherche d'une lésion digestive, haut située, gastrique ou duodénale, si l'hémorragie est une hématomérose, bas située, diverticule de Meckel, polyposse colique ou sigmoïdienne, s'il s'agit d'une hémorragie rectale (Alagille D.).

d- Le traitement étiologique dépend, bien entendu, des résultats de l'enquête digestive. Lorsque celle-ci est positive, révélant une lésion opératoirement curable (maladie ulcéreuse par exemple), l'indication d'une chirurgie d'exérèse doit être, chaque fois que possible, discutée. Il ne faut pas hésiter à recourir à l'intervention tant une hémorragie digestive peut, par sa récurrence, revêtir une extrême gravité chez un hémophile.

Sous couvert d'une bonne préparation (comportant la recherche systématique d'anticoagulants circulants, et l'apport substitutif pré, per et post opératoire de la fraction manquante), l'acte chirurgical n'est désormais plus un geste impossible chez l'hémophile.

L'hémostase habituelle à toute chirurgie sera ici encore plus minutieuse. En particulier, il faudra proscrire formellement l'électro-coagulation hémostatique qui peut aboutir, au 6ème ou 8ème jour post-opératoire, à des chutes d'escarres pouvant provoquer une hémorragie. De même, le chirurgien devra lier minutieusement chaque petit vaisseau susceptible de favoriser une reprise hémorragique, et le temps consacré à ces gestes hémostatiques est largement compensé par la sécurité qu'ils apportent.

e- Le traitement préventif des hémorragies digestives amène surtout à proscrire, chez l'hémophile, l'usage et l'association de médicaments réputés gastro-toxiques, sauf en cas de nécessité absolue.

Lorsque les salicylés, la phénylbutazone, ou les corticoïdes sont indiqués comme traitement adjuvant d'un hématome ou d'une arthropathie, un traitement gastro-protecteur de couverture, de même qu'un traitement substitutif de l'hémophilie, doit être systématiquement appliqué. Il n'empêche malheureusement pas toujours les saignements digestifs, mais permet au moins de diminuer les risques d'hémorragies redoutables.

CONCLUSIONS

- :-

L'hémophilie atténuée a été individualisée il y a une quinzaine d'années seulement. Sa détection ne peut se faire que par des laboratoires spécialisés. Bien connue des hématologistes, elle est moins familière aux autres médecins. Elle peut poser de difficiles problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

A propos d'une observation recueillie dans le service de notre maître, le Professeur Charles DEBRAY, nous avons étudié les hémorragies digestives de cette affection, qui ont jusqu'ici peu retenu l'attention, comme le prouvent les quelques rares publications de ces dernières années.

Alors que l'hémophilie classique se révèle souvent dès les premières années de la vie, par des hémorragies provoquées ou spontanées de diverses localisations, notamment articulaires, l'hémophilie atténuée se marque, à l'âge adulte, par des hémorragies provoquées de siège surtout muqueux, bucco-pharyngé et uro-génital.

Dans l'hémophilie atténuée, le temps de coagulation en tube ordinaire est normal, au contraire de ce que l'on observe dans l'hémophilie majeure. Mais le temps de coagulation du sang veineux recueilli en verre siliconé est allongé. Les signes d'alarme sont essentiellement l'allongement du temps de Howell, et

la diminution de la quantité de prothrombine consommée en verre siliconé. Le diagnostic biologique est affirmé par le dosage des facteurs antihémophiliques.

L'enquête familiale est beaucoup plus difficile dans les formes atténuées, car les sujets ne présentent pas des accidents spontanés typiques, notamment pas d'arthrites. Il existe de nombreuses formes sporadiques.

Les manifestations digestives de l'hémophilie classique sont très rares, et ne sont jamais révélatrices de la diathèse hémorragique. Elles se présentent sous deux aspects différents:

- hématomes intra-muraux du tube digestif provoquant des syndromes abdominaux pseudo-chirurgicaux.
- ou hémorragies digestives extériorisées, indépendantes des hématomes intra-muraux.

Par contre, la fréquence des hémorragies digestives au cours des hémophilies atténuées n'est pas négligeable comme le montre la revue de la littérature:

Wall et coll. signalent 6 cas d'hémorragies digestives inexpliquées parmi 48 sujets mâles atteints d'hémophilie atténuée B.

Vergoz et coll. en dénombrent 11 cas sur un total de 82 hémophiles atténués.

Toskes et coll. publient 11 cas d'hémorragies digestives dues à un déficit des facteurs VIII, IX et d'autres facteurs de l'hémostase. Dans presque tous les cas, le saignement digestif est le mode de révélation de la diathèse hémorragique, jusque là méconnue.

A l'issue de cette revue de la littérature, nous nous sommes efforcés d'étudier les problèmes posés par ces hémorragies digestives, problèmes qui sont les suivants :

, 1/ L'enquête étiologique est orientée par:

a- Les résultats des examens radiologique et endoscopique du tube digestif, qui peuvent être:

- évocateurs quand ils sont négatifs, ce qui amène à évoquer un trouble de l'hémostase.

- mais aussi trompeurs lorsqu'ils décèlent une lésion digestive, ce qui fait négliger une étude complète de la coagulation. Ainsi, encourt-on des risques redoutables, notamment opératoires.

b- les caractères cliniques du saignement peuvent d'emblée évoquer une maladie hémorragique, par son abondance, sa persistance sous transfusion, son caractère récidivant et cliniquement isolé.

c- les antécédents personnels hémorragiques et surtout une enquête familiale positive sont très évocateurs.

d- enfin, les signes biologiques d'alarme: allongement du temps de Howell, surtout diminution de la consommation de prothrombine en verre siliconé.

2/ Le mécanisme de ces hémorragies quoique non encore clairement résolu, peut relever:

a- soit d'une hypocoagulabilité associée à une lésion digestive, ce qui explique l'abondance et la persistance du saignement. Mais la négativité de l'exploration radiologique, endoscopique, voire opératoire, ne

permet pas d'affirmer l'intégrité du tube digestif, car il peut exister des lésions infraradiologiques, des lésions échappant à toute exploration endoscopique, ou encore des lésions aiguës rapidement régressives.

b- soit d'une hypocoagulabilité isolée très accentuée.

3/ La conduite thérapeutique comporte:

- une correction de la spoliation sanguine par transfusion de sang frais ou de plasma.
- un traitement substitutif de l'hémophilie.
- une surveillance stricte et le renouvellement des explorations à la recherche d'une lésion digestive.
- souvent l'intervention chirurgicale sous couvert d'un apport substitutif pré, per et post opératoire.
- un traitement préventif consistant à proscrire les médicaments réputés gastro-toxiques.

Vu :

Le Président :

Signé : Ch. DEBRAY

Vu :

Le Doyen :

Signé : J. BAUMANN

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- :-

ALAGILLE D.

L'hémophilie.

Editions J.B. Baillière et fils, 1969

ALAGILLE D.

Traitement de l'Hémophilie.

Revue du Praticien, 1956, VI, 2329-2339

ANDRE R. et VERGOZ D.

A propos de l'hémophilie et de ses formes atténuées.

Presse; médicale, 1968, 76, 1511-1512

ANDRE R., VERGOZ D., VIALETTES T.

. Traitement pratique de l'hémophilie.

Revue du Praticien, 1965, XV, 136-142

BEAUMONT J.L., CAEN J. et BERNARD J.

L'hémophilie: données nouvelles. Etude de 35 observations.

Sem. Hôp. Paris, 1955, 20, 1154

BECOUR L.

Les syndromes abdominaux aigus pseudo-chirurgicaux chez les hémophiles.

Thèse de médecine, Paris, 1958.

BIGGS R. et MACFARLANE R.G.

Haemophilia and Related Conditions; A Survey of 187 cases

Brit. J. Haematol. 4, I, 1958

BRUNOT H.

Les hémorragies digestives au cours des traitements anti-coagulants.

Thèse de médecine, Paris, 1965

CHALNOT P. et VICHARD P.H.

Une complication du traitement anti-coagulant: l'infarctus intestinal par hématome mésentérique.

Presse Médicale, 1962, 70, 2654

CHARDAC P.

La chirurgie chez l'hémophile.

Thèse de médecine. Paris, 1967

CHICHE P. et LEYMARIOS J.

Les hématomes de la paroi duodénale au cours du traitement anticoagulant.

Presse médicale, 1966, 74, 2475-2478

CONGRESS OF WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA

Amsterdam, 1964

CROIZAT P., REVOL L., FAVRE-GILLY J., THOU-

VEREZ J.l., BELLEVILLE J.

Hémophilie. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Sang) pages 13020 A 10 à 13020 A 20 (1-1965).

DEBRAY Ch., LEYMARIOS J. et BRUNOT H.

Les hémorragies du tube digestif au cours des traitements anticoagulants.

Arch. Fr. Mal. App. dig. 1966, 55, 605-624

GERALDES M.J., FEINGOLD N. et CAEN J.

Les limites du diagnostic de conductrice d'hémophilie A

Presse Médicale, 1966, 74, 1123 - 1125

GRAHAM J.B., MACLENDON W.W. et BRINKHOUS K.M.

Mild hemophilia: an allelic form of the disease - Am. J. Med.Sc. 225, 46, 1953

KURC J.

Traitement des hémorragies graves chez
l'hémophilie .

Thèse de médecine, Paris, 1964

LAMY M.

Etude génétique de l'hémophilie.

Revue du Praticien, 1956, VI, 2283-2286

LEYMARIOS J.

Les hémorragies du tube digestif au cours
des traitements anticoagulants

"Editorial" Presse Médicale 1967, 75, 207-
208

MAROTEAUX P.

La génétique de l'hémophilie et ses diffi-
cultés.

Presse Médicale, 1966, 74, 1117

QUICK A.J.

Salicylates and Bleeding; Aspirin toleran-
ce test.

Am.J. Med. Sciences, 1966, 252, 265-269

REVOL L.

Etude clinique de l'hémophilie classique

Revue du Praticien, 1956, VI, 2287-2293

SAMAMA M. et PROST R.S.

Le diagnostic actuel des maladies hémorra-
giques.

Revue du Praticien, 1966, XVI, 1621-1669

SOULIER J.P.

Formes cliniques de l'hémophilie .

Revue du Praticien, 1956, VI, 2295-2304

TERRIER E.

Les anticoagulants circulants dans l'hémo-
philie .

Thèse de Médecine, Paris, 1959.

TOSKES P.P., VAGGER G.M., RASKIN H.F., ATTAR S.

Coagulation defects in undiagnosed recurrent gastro-intestinal bleeding.

Annals of Surgery, 172, 98, juillet 1970

VERGOZ D.

Les formes atténuées de l'hémophilie et les autres hypoprothromboplastinémies congénitales d'origine plasmatique.

Thèse de Médecine, Paris, 1958.

VERGOZ D., NASMAN A. VIALETES Th., SARRADE-LOUCHEUR C. et ANDRE R.

Hémorragies digestives et hémophilie atténuée.

Presse médicale, 1968, 76, 1513-1516

WALL R.L., Mc CONNEL J., MOORE D., MACHPHERSON C.R. et MARSON A.

Christmas Disease, Color blindness and blood group Xga.

Am. J. Medecine, 1967 , 43, 214-225

WHISSELL D.V., HOAG S., AGGELER P.M., KROPATKIN M. et GARNER E.

Hemophilia in a woman.

Amer. J. Med., 38, 119, 1965

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

--

